

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : **2 567 885**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **85 10852**

(51) Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 401/12, 209/32, 409/12; A 61 K  
31/495, 31/44, 31/47, 31/415; C 07 D 409/14, 403/12,  
298/08, 211/58, 215/22.

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 12 juillet 1985.

(71) Demandeur(s) : Société dite : SANDOZ S.A., société par  
actions. — CH.

(30) Priorité : DE, 19 juillet 1984, n° P 34 26 630.5 et  
P 34 26 632.1, et 16 mars 1985, n° P 35 09 557.1.

(72) Inventeur(s) : Richard Berthold et Hans Ott.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 24 janvier 1986.

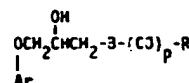
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

(74) Mandataire(s) : Sandoz Huningue SA.

(54) Dérivés 3-aminopropoxyaryliques, leur préparation, leur application comme médicaments et compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) L'invention a pour objet des composés de formule I

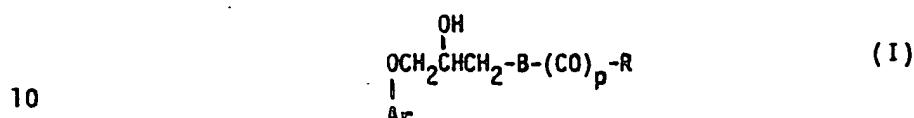


dans laquelle Ar représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique, B représente un reste aminé, p signifie 0 ou 1, et R représente un groupe alkyle disubstitué par des restes aromatiques, hétéroaromatiques et/ou cycloaliphatiques, et leurs esters physiologiquement hydrolysables. Ces composés peuvent être utilisés comme médicaments, notamment comme agents cardiotoniques, comme agents antiarythmiques, comme agents de blocage des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques et comme antagonistes calciques.

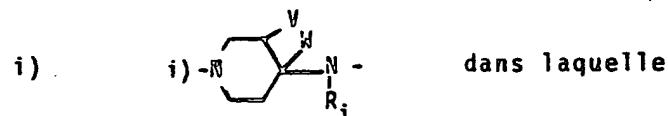
FR 2 567 885 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés 3-aminopropoxyaryliques et leur préparation. L'invention concerne également l'application en thérapeutique de ces composés comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les contenant.

En particulier, l'invention concerne les composés de formule I



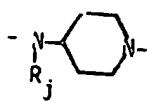
dans laquelle  
Ar représente un reste aromatique ou hétéroaromatique,  
B représente un groupe répondant à l'une des formules  
15 i), ii), iii) ou iv) suivantes :

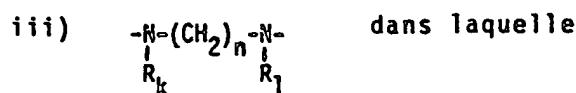


20 V et W signifient l'hydrogène ou forment ensemble une liaison supplémentaire, et  
R<sub>i</sub> signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

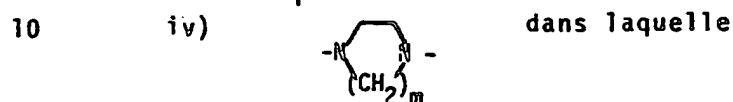
25

30

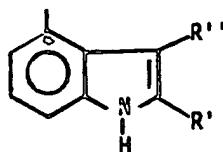
ii)  dans laquelle R<sub>j</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,



5            n signifie 2, 3 ou 4,  
 $\text{R}_k$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle  
              en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et  
 $\text{R}_1$  a la signification donnée ci-dessus pour  
               $\text{R}_i$ , et



              m signifie 2 ou 3,  
              p signifie 0 ou 1, et  
15          R représente un groupe alkyle comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les restes aromatiques, hétéroaromatiques et cycloaliphatiques,  
              avec la condition que  
              lorsque  
20          a) Ar signifie un groupe de formule A



(A)

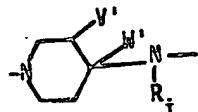
25          dans laquelle  
              R' signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle,  
              hydroxyméthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ,  
              carbamoyle ou cyano et  
30          R'' signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle,  
              ou bien  
              R' signifie un groupe hydroxy et  
              R'' signifie l'hydrogène,  
              et que

b) p signifie 1 et

B signifie

- un groupe i') de formule

5



dans laquelle

R<sub>i</sub> a la signification donnée précédemment et V' et H'

signifient l'hydrogène ou, lorsque R' signifie un

10

groupe hydroxy et R" un atome d'hydrogène, V'

et H' signifient l'hydrogène ou forment ensemble

une liaison supplémentaire, ou bien

- un groupe ii) ou iii) tels que définis précédemment,

ou bien

15

p signifie 0 ou 1 et

B signifie un groupe iv') de formule



20 R soit alors autre qu'un groupe diphenylalkyle en C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>

dans lequel chaque cycle phényle peut porter

éventuellement un ou deux substituants identiques

ou différents choisis parmi les halogènes

ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes

25

alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

et les dérivés physiologiquement hydrolysables de ces

composés ayant le groupe hydroxy en position 2 de la chaîne latérale propoxy sous forme estérifiée.

Les composés de formule I et leurs dérivés

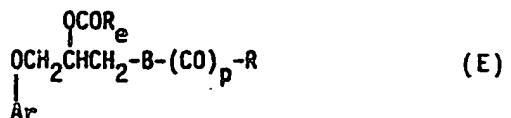
30

hydrolysables seront désignés par la suite "les composés de l'invention".

Les dérivés physiologiquement hydrolysables sont des dérivés qui sont scindés sous des conditions physiologiques en composés correspondants ayant un

groupe hydroxy en position 2 de la chaîne latérale propoxy.

Un groupe de dérivés sous forme estérifiée des composés de formule I comprend par exemple les 5 composés de formule E



dans laquelle

10 Ar, B, p et R sont tels que définis précédemment, et R<sub>e</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, phényle, phénylalkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> ou phényle ou phénylalkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> dans lesquels le cycle phényle est monosubstitué par un groupe alkyle

15 en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou monosubstitué ou disubstitué de façon identique ou différente par des halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35, ou bien mono-, di- ou trisubstitué par des groupes alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> identiques ou différents.

20 Les composés préférés sont ceux dans lesquels le groupe hydroxy en position 2 de la chaîne latérale propoxy est sous forme non estérifiée.

25 Lorsque les composés de l'invention peuvent être représentés sous une forme tautomère, de telles formes tautomères font également partie de l'invention. Par exemple, lorsque Ar signifie un groupe indole substitué en position 2 par un groupe hydroxy, l'invention comprend également la forme oxindole.

30 Des composés de structure similaire aux composés de la présente invention sont décrits par exemple dans la demande de brevet européen n° 25 111 et dans la demande de brevet britannique n° 2 091 262, et leurs équivalents. De tels composés sont exclus de la portée de la présente invention. Les composés de la présente

invention ne sont ni décrits spécifiquement ni suggérés par les documents en question.

Ar peut être monocyclique ou polycyclique; il peut par exemple être constitué de deux cycles 5 condensés. Il est de préférence polycyclique. Lorsque Ar est polycyclique et hétéroatomique, il signifie de préférence un système cyclique condensé totalement insaturé, contenant au moins un hétéroatome d'azote. Ar peut représenter par exemple un reste indole, 10 oxindole, 2,1,3-benzoxadiazole, benzimidazole, benzimidazole-2-one, 2-quinolinone, 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxoquinoléine, carbazole, spiro[cyclohexane-1:2'-indane]-1'-one, phényle, pyridyle ou pyridinone. Ar peut être substitué ou non substitué. Ar représente de préférence un reste 15 indole ou oxindole, spécialement un tel reste dans lequel la chaîne latérale propoxy est fixée en position 4; Ar signifie spécialement un reste 2-cyano-1H-indole-4-yle. Un autre reste Ar préféré est le reste phényle. B signifie de préférence un 'groupe iv). Lors- 20 qu'il signifie un groupe i), ii) ou iii), il s'agit de préférence d'un groupe i) ou ii). V et W signifient de préférence l'hydrogène. R<sub>i</sub>, R<sub>j</sub> et/ou R<sub>l</sub> signifient de préférence l'hydrogène ou un groupe alkyle, spécialement l'hydrogène. n signifie de préférence 2. R<sub>k</sub> signifie 25 de préférence l'hydrogène. m signifie de préférence 2. Lorsque R<sub>i</sub> et/ou R<sub>l</sub> signifient un groupe phényle éventuellement substitué, il s'agit de préférence d'un groupe phényle non substitué. Lorsqu'ils signifient un groupe phényle substitué, celui-ci est de préférence mono- 30 substitué, spécialement en position 4, ou disubstitué, spécialement en position 3 et 4. p signifie de préférence 0 lorsque B signifie un groupe de formule iv). Il signifie de préférence 1 lorsque B signifie un groupe de formule i), ii) ou iii).

R signifie de préférence un groupe alkyle disubstitué dont l'un des substituants est un reste aromatique ou hétéroaromatique et l'autre substituant est un reste aromatique, hétéroaromatique ou cycloaliphatique. Lorsque Ar signifie un reste indole, l'un au moins de ces deux restes dans R est de préférence autre qu'un groupe phényle. Les restes peuvent être substitués ou non substitués. R signifie de préférence un groupe alkyle disubstitué dans lequel les deux substituants sont situés sur le même atome de carbone. Ces substituants sont de préférence fixés sur l'atome de carbone en position  $\omega$ . Par exemple, un groupe diphénylalkyle signifie de préférence un groupe diphénylméthyle.

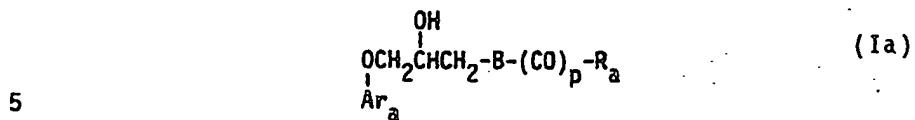
Un reste aromatique dans R est de préférence un groupe phényle.

Un reste hétéroaromatique dans R signifie de préférence un groupe pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle ou imidazolyle, spécialement thiényle ou pyridinyle.

Un reste cycloaliphatique dans R contient de préférence de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone, et signifie spécialement un groupe cyclohexyle. Il peut contenir des hétéroatomes, par exemple un atome d'oxygène ou un atome d'oxygène et un atome d'azote dans le cycle, comme le tétrahydropyranne ou la morpholine.

Lorsqu'un cycle phényle est éventuellement substitué, il est de préférence non substitué. Lorsqu'un tel cycle phényle est substitué, il est de préférence monosubstitué. Lorsqu'il est monosubstitué, le substituant est de préférence en position para. Lorsqu'il est disubstitué, les substituants sont de préférence en position méta et para. Lorsqu'il est polysubstitué, les substituants sont de préférence identiques.

Un groupe préféré de composés de l'invention comprend les composés de formule Ia



dans laquelle

$\text{Ar}_a$  signifie

10 - un groupe phényle, un groupe phényle monosubstitué par un groupe hydroxy, benzyloxy, carboxy, alcoxy-carbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , trifluorométhyle, acétylméthyle, méthylsulfonylamino, cyanométhylamino, amino, acétamido, (1-hydroxyméthylcyclohexyl)méthyle, (1-acétoxyméthylcyclohexyl)méthyle, 1-diméthylamino-3-oxo-1-butène-2-yle ou 3-cyano-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxopyridine-5-yle, ou un groupe phényle disubstitué par des groupes nitro, amino, hydroxy ou benzyloxy, ou par un groupe hydroxy et un groupe cyano, ou par un groupe benzyloxy et un groupe cyano, ou par un groupe acétyle et un groupe 2-méthoxy-éthoxy, ou par un groupe cyano et un groupe 2-méthoxy-éthoxy, ou par un groupe nitro et un groupe méthyle,

15 - un groupe indolyle, un groupe indolyle monosubstitué en position 2 par un groupe méthyle, hydroxy-méthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , carbamoyle, cyano ou acétyle, un groupe indolyle monosubstitué en position 3 par un groupe méthyle ou cyano, un groupe indolyle monosubstitué en position 6 par un groupe carboxy ou alcoxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , un groupe indolyle monosubstitué en position 7 par le fluor ou par un groupe (alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe indolyle disubstitué en position 1 par un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ou alcoxycar-

20

25

30

bonylalkyle en  $C_3$ - $C_9$  et en position 2 par un groupe cyano, ou disubstitué en position 2 et 3 par des groupes cyano, ou disubstitué en position 2 par un groupe méthyle, hydroxyméthyle, carboxy, alcoxy-5 carbonyle en  $C_2$ - $C_5$ , carbamoyle ou cyano et en position 3 par un groupe méthyle, ou disubstitué en position 2 par un groupe cyano et en position 3 par un groupe diméthylaminométhyle,

- un groupe oxindolyle éventuellement substitué en position 3 par deux groupes méthyle,
- un groupe 2,1,3-benzoxadiazole-4-yle,
- un groupe benzimidazole-4-yle ou 2-trifluorométhyl-benzimidazole-4-yle,
- un groupe 1,2-dihydro-2-oxobenzimidazole-4-yle,
- un groupe 2(1H)-quinolinone-4-yle ou 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxo-quinoléine-4-yle,
- un groupe 1-[9H]-carbazole-4-yle ou
- un groupe spiro[cyclohexane-1:2'-indane]-1'-one-4'-yle,

B et p ont les significations données précédemment et 15

20  $R_a$  représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_5$  comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes phényle, pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, imidazolyle monosubstitué en position 1 par un groupe méthyle, cycloalkyle en 25  $C_3$ - $C_7$  et phényle comportant un substituant ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , hydroxy, cyano, nitro, amino, alcanoylamino en  $C_2$ - $C_5$  30 et trifluorométhyle,

avec la condition que

lorsque

a)  $Ar_a$  signifie un groupe de formule A tel que défini

sous a) de la condition formulée pour les composés de formule I ci-dessus et que b) p et B sont tels que définis sous b) de la condition formulée pour les composés de formule I ci-dessus,

5  $R_a$  soit alors autre qu'un groupe diphénylalkyle en  $C_{13}-C_{17}$  dans lequel chaque cycle phényle peut porter éventuellement un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les

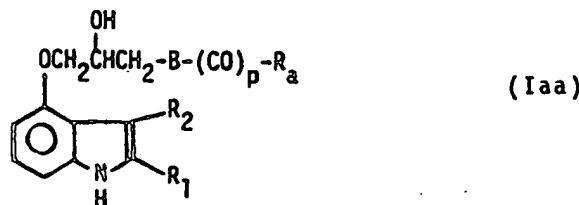
10 groupes alkyle en  $C_1-C_4$  et alcoxy en  $C_1-C_4$ , et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

Dans la formule Ia,  $Ar_a$  signifie de préférence un groupe indolyle ou oxindolyle éventuellement substitués, 15 tels que définis précédemment, de préférence un groupe 4-indolyle ou 4-oxindolyle éventuellement substitués, spécialement un groupe 4-indolyle éventuellement substitué. Un autre groupe  $Ar_a$  préféré est un groupe phényle éventuellement substitué, de préférence substitué par un groupe hydroxy.  $R_a$  signifie de préférence un groupe alkyle disubstitué par des groupes phényle éventuellement substitués, ou par un groupe phényle éventuellement substitué et par un groupe pyridinyle, ou par des groupes pyridinyle, ou par un groupe pyridinyle et un groupe 25 thiényle, en particulier disubstitué par des groupes pyridinyle ou par un groupe pyridinyle et un groupe thiényle. Lorsque  $R_a$  contient un reste phényle substitué, ce dernier est de préférence substitué par le fluor.

Dans un sous groupe de composés de formule I 30 et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants,  $Ar_a$  signifie un groupe 4-indolyle éventuellement substitué comme défini précédemment.

Un groupe spécialement préféré de composés de l'invention comprend les composés de formule Iaa

5



dans laquelle

10  $R_1$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle, hydroxy-méthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en  $C_2-C_5$ , carbamoyle

$R_2$  ou cyano, et

15  $R_2$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien

$R_1$  signifie un groupe hydroxy et

15  $R_2$  signifie l'hydrogène, et

15  $B$ ,  $p$  et  $R_a$  ont les significations données précédemment, avec la condition que

lorsque  $B$  et  $p$  sont tels que définis sous b) de la condition formulée pour les composés de formule I ci-dessus,

20  $R_a$  soit alors autre qu'un groupe diphenylalkyle en  $C_{13}-C_{17}$  dans lequel chaque cycle phényle peut porter éventuellement un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$

25 et alcoxy en  $C_1-C_4$ , et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

30 Dans un sous-groupe de composés de formule Ia et Iaa et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants,  $R_1$  a une signification autre qu'un groupe hydroxy. Dans un autre sous-groupe,  $R_1$  signifie un groupe cyano. Dans un autre sous-groupe,  $p$  signifie 0. Dans un autre sous-groupe,  $B$  signifie un groupe de formule iv) tel que défini ci-dessus. Dans un autre

sous-groupe, B signifie un groupe de formule iv) dans laquelle m signifie 2. Dans un autre sous-groupe, B a une signification autre qu'un groupe de formule i) ci-dessus. Dans un autre sous-groupe, p signifie 1.

5 Dans un autre sous-groupe,  $R_a$  a la signification donnée précédemment avec la condition qu'il soit autre qu'un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  disubstitué par deux groupes phényle éventuellement substitués tels que définis ci-dessus. Dans un autre sous-groupe,  $R_a$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  disubstitué par un groupe phényle éventuellement substitué tel que défini ci-dessus et par un autre groupe choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, imidazolyle monosubstitué en position 1 par un groupe méthyle, et cycloalkyle en  $C_3-C_7$ . Dans un autre sous-groupe,  $R_a$  signifie un

10 groupe alkyle en  $C_1-C_5$  comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, imidazolyle monosubstitué en position 1 par un groupe méthyle, et cycloalkyle en  $C_3-C_7$ . Dans un autre sous-groupe,

15  $R_a$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, imidazolyle monosubstitué en position 1 par un groupe méthyle, et cycloalkyle en  $C_3-C_7$  et phényle compor-

20 tant un substituant ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes hydroxy, cyano, nitro, amino, alcanoyleamino en  $C_2-C_5$  et trifluorométhyle. Dans un autre sous-groupe,  $R_a$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  disubstitué par des groupes phényle portant

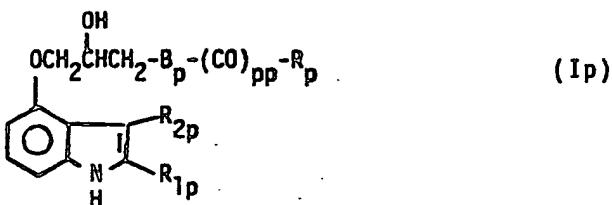
25 un substituant ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes hydroxy, cyano, nitro, amino, alcanoyleamino en  $C_2-C_5$  et trifluorométhyle,

30

les deux groupes phényle pouvant être identiques ou différents. Dans un autre sous-groupe, les symboles ont les significations indiquées ci-dessus, en combinaison l'une avec l'autre ou toutes ensemble.

5 . . . . . Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule I<sub>p</sub>

10



dans laquelle

R<sub>1p</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle,

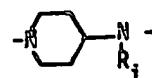
15 hydroxyméthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, carbamoyle ou cyano,

R<sub>2p</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle,

pp signifie 0 et

B<sub>p</sub> signifie

20 - un groupe i<sub>p</sub>) de formule



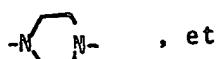
dans laquelle R<sub>i</sub> est tel que défini précédemment, ou

25 - un groupe ii) ou iii) tel que définis précédemment,

ou bien

pp signifie 0 ou 1 et

B<sub>p</sub> signifie un groupe iv<sub>p</sub>) de formule

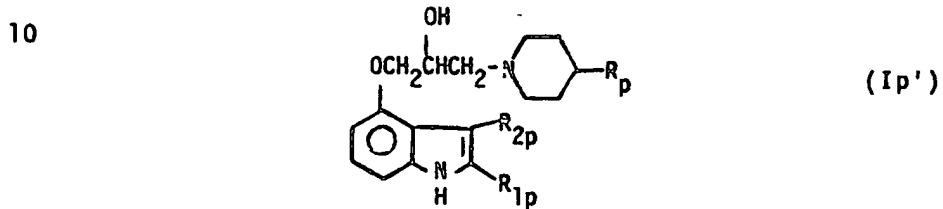


30 R<sub>p</sub> signifie un groupe alkyle comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les restes aromatiques, hétéroaromatiques et cycloaliphatiques, avec la condition que R<sub>p</sub> soit autre qu'un groupe diphenyl-alkyle en C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub> dans lequel chaque cycle phényle peut

porter éventuellement un substituant ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$  et alcoxy en  $C_1-C_4$ ,

5 et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

Un autre groupe de composés de l'invention comprend les composés de formule I<sup>p</sup>



15 dans laquelle

$R_{1p}$ ,  $R_{2p}$  et  $R_p$  sont tels que définis précédemment, et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

Sauf indication contraire, les significations préférées sont les suivantes :

- alkyle = méthyle ou éthyle, spécialement méthyle,
- alcoxy = méthoxy ou éthoxy, spécialement méthoxy,
- halogène = le chlore ou le brome, spécialement le chlore,
- cycloalkyle = cyclopentyle ou cyclohexyle, spécialement cyclohexyle,
- alcoxycarbonyle = méthoxycarbonyle ou éthoxycarbonyle, spécialement méthoxycarbonyle; lorsqu'il contient plus de deux atomes de carbone, il est de préférence ramifié en position  $\alpha$  par rapport au reste carbonyle, comme dans le groupe isopropoxycarbonyle,
- alcoxyalkyle = méthoxyméthyle ou 2-méthoxyéthyle,

- alcoxycarbonylalkyle = éthoxycarbonylméthyle.

Conformément à l'invention, les composés de l'invention peuvent être obtenus selon un procédé comprenant la 3-amino-2-oxy-propylation d'un composé

5 correspondant de formule IV



dans laquelle Ar est tel que défini précédemment,

10 ou un précurseur de ce composé.

Le procédé peut être effectué selon les méthodes classiques pour la préparation de composés 3-amino-2-oxy-propoxyaryliques analogues.

15 Le choix de la variante la plus appropriée doit tenir compte, bien entendu, des réactivités des substituants présents.

On utilise de préférence un composé de formule IV plutôt qu'un précurseur de ce composé. Un précurseur d'un composé de formule IV est un composé

20 susceptible d'être transformé en un composé de formule IV, par exemple par acylation appropriée ou par déprotection.

Ainsi, pour un composé de formule IV comportant un groupe alcoxycarbonyle, un précurseur est par exemple un composé correspondant comportant un groupe carboxy,

25 et vice-versa. Pour un composé de formule IV comportant un groupe hydroxy, un précurseur est par exemple un composé correspondant comportant un groupe benzyloxy.

Pour un système cyclique, un précurseur peut être par exemple le composé correspondant sous forme non cyclisée.

30 Pour un composé de formule IV comportant un groupe amino-substitué, un précurseur peut être par exemple le composé correspondant comportant un groupe amino non substitué.

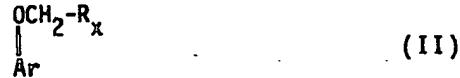
Pour un composé de formule IV comportant un groupe amino,

un précurseur peut être par exemple le composé correspondant comportant un groupe nitro.

Ainsi, le procédé de l'invention peut être effectué en une étape ou plus. C'est ainsi par exemple 5 qu'on peut utiliser un composé de formule IV sous forme protégée, ou introduire un reste 3-amino-2-oxypropyle sous forme protégée, et ensuite mettre en oeuvre, après avoir effectué la 3-amino-2-oxypropylation, une étape de réaction complémentaire, par exemple 10 l'élimination de tout groupe protecteur présent. Comme exemple de groupe protecteur, on peut citer le groupe benzyle, méthyle ou tétrahydropyrannyle, de préférence le groupe benzyle.

15 Selon une variante du procédé de l'invention, la 3-amino-2-oxypropylation peut être effectuée en deux étapes principales.

Dans une première étape, un groupe  $-\text{CH}_2-\text{R}_x$  où  $\text{R}_x$  signifie un groupe capable de réagir avec une amine primaire ou secondaire pour donner un groupe 2-amino-20 1-hydroxyéthyle, est introduit par O-alkylation dans un composé de formule IV pour donner un composé correspondant de formule II



25 dans laquelle  $\text{R}_x$  et Ar sont tels que définis précédemment.

Dans une seconde étape, on fait réagir un composé de formule II avec un composé correspondant de formule III

30  $\text{H}-(\text{CO})_p-\text{R}$  (III)  
dans laquelle p et R sont tels que définis précédemment, et, si nécessaire, on estérifie de façon appropriée le groupe hydroxy en position 2 de la chaîne latérale 3-aminopropoxy dans le composé résultant de formule I.

L'étape de 0-alkylation peut être effectuée de manière connue pour la production d'éthers analogues. On fait réagir le composé de formule IV de préférence sous forme anionique.

5 L'étape d'amination peut être effectuée selon les méthodes classiques pour la préparation de composés 3-amino-2-hydroxypropoxyaryliques analogues. Par exemple,  $R_x$  peut être un groupe de formule  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$

10 ou un dérivé de ce groupe, par exemple un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{L}$ , où L signifie le chlore, le brome ou un groupe  $R_y-\text{SO}_2-\text{O}-$ , où  $R_y$  signifie un groupe phényle, tolyle ou alkyle inférieur. L signifie spécialement le chlore. La réaction est effectuée de préférence 15 dans l'éthanol ou dans un éther approprié tel que le dioxane. Le cas échéant, on peut utiliser un excès de l'amine comme solvant. On peut également effectuer la réaction dans la masse à l'état fondu. La réaction est effectuée de façon appropriée à des températures comprises entre environ 20 et environ 200°C, avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel 20 lorsqu'un solvant est utilisé.

25 L'estérification éventuelle du groupe hydroxy dans la chaîne latérale propoxy peut être effectuée selon les méthodes connues pour la production d'esters analogues de composés 3-amino-2-hydroxypropoxy-aryliques, si nécessaire en utilisant des réactions sélectives lorsque d'autres groupes réactifs sont présents, comme un groupe amino.

30 Les composés de l'invention peuvent exister sous forme libre, c'est-à-dire normalement sous forme de bases, ou sous forme de sels, par exemple sous forme de sels d'addition d'acides. Les composés de l'invention sous forme libre peuvent être transformés en sels

selon les méthodes connues, et vice-versa. Comme acides appropriés pour la formation de sels, on peut citer l'acide chlorhydrique, l'acide malonique et l'acide fumrique.

5           Dans les composés de l'invention, l'atome de carbone situé par exemple en position 2 de la chaîne latérale propoxy est substitué de façon asymétrique. Les composés peuvent donc exister sous forme de racémiques ou sous forme d'isomères optiques. L'isomère optique 10 préféré est celui dans lequel l'atome de carbone asymétrique de la chaîne latérale 3-amino-propoxy possède la configuration S. Les isomères optiques particuliers peuvent être obtenus selon des méthodes connues, par exemple en utilisant des produits de départ optiquement actifs ou par cristallisation fractionnée des 15 sels diastéréo-isomères formés avec des acides optiquement actifs.

          Lorsque R signifie par exemple un groupe alkyle comportant deux substituants différents, 20 les composés possèdent un autre centre d'asymétrie. Ces composés peuvent donc exister sous forme de mélanges ou sous forme de deux racémiques distincts ou sous forme d'énanthiomères purs. Les diastéréo-isomères individuels peuvent également être obtenus de manière 25 connue comme décrit ci-dessus, par exemple :  
1) par chromatographie en utilisant des adsorbants optiquement actifs, par exemple des dérivés acylés de la cellulose ou des dérivés polymères d'amino-acides,  
30 2) par cristallisation fractionnée de sels en utilisant des acides optiquement actifs pour la formation de sels, ou  
3) en utilisant un produit de départ correspondant optiquement actif; dans ce cas, la séparation peut

être effectuée à un stade intermédiaire.

Lorsque la préparation des produits de départ n'est pas décrite, ceux-ci sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues ou comme 5 décrit ou de manière analogue à celle décrite dans les exemples.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

10 Exemple 1

(S)-4-[3-[4-(3,3'-dithienylméthyl)pipérazine-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-1H-indole-2-carbonitrile

On fait fondre ensemble à 70° 1,5 g de (S)-4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile et 1,85 g

15 de 1-(3,3'-dithienylméthyl)-pipérazine. Le produit est chromatographié sur gel de silice. On obtient ainsi le composé du titre (mousse,  $[\alpha]_D^{20} = -15,4^\circ$ , c = 1% dans le chloroforme).

L'époxyde, utilisé comme produit de départ, 20 est obtenu comme suit :

a) 80 g de (S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthanol dissous dans du diméthylformamide sont mis à réagir à 0° avec de l'hydroxyde de potassium et ensuite avec du bromure de benzyle. On obtient le (S)-4-

25 benzyloxyméthyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne (huile limpide;  $[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$ , c = 2% dans le méthanol).

b) On fait réagir pendant 2 heures au reflux 93,3 g du produit obtenu sous a) dans de l'acide chlorhydrique aqueux et de l'acétone. On obtient le (R)-3-benzyloxypropane-1,2-diol (huile incolore;  $[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ$ , c = 2% dans le méthanol).

c) On fait réagir goutte à goutte à 0° 118 g du produit obtenu sous b) dans de la pyridine avec 126,5 g

de chlorure de p-toluenesulfonyle dans du benzène et on agite le mélange pendant 72 heures à la température ambiante. On obtient le (S)-1-benzyloxy-3-tosyloxy-2-propanol (huile;  $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$ ,  
 5  $c = 2\%$  dans le méthanol).

d) On transforme 41,5 g de 4-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide avec de l'hydrure de sodium en sel de sodium correspondant et on fait réagir ce sel dans du  
 10 diméthylformamide avec 87,8 g du produit obtenu sous

c). On agite le mélange pendant 40 heures à une température du bain d'huile de 100°. Après traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, on obtient le (S)-4-(3-benzyloxy-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide (F = 115-117°;  $[\alpha]_D^{20} = -1,5^\circ$ ,  
 15  $c = 2\%$  dans le méthanol).

e) On hydrogène pendant 6 heures 62,2 g du produit obtenu sous d) dans du méthanol, en présence de palladium à 10% sur charbon. On obtient le (S)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamide (F = 183-185°;  
 20  $[\alpha]_D^{20} = +6,15^\circ$ ,  $c = 2\%$  dans le méthanol).

f) On dissout 36,65 g du produit obtenu sous e) dans de la pyridine, on le fait réagir pendant 1 heure entre -15 et -5° avec une solution de chlorure de p-toluenesulfonyle dans de la pyridine et on agite le mélange pendant 3 heures à 0°.

On obtient le (R)-4-(2-hydroxy-3-tosyloxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide (F = 162-168°;  $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$ ,  $c = 2\%$  dans le méthanol).

g) A une solution de 2,76 g de sodium dans du méthanol, on ajoute goutte à goutte à 0° et en l'espace d'une heure et demie une solution de 44,2 g du produit obtenu sous f) dans un mélange 1:1 de méthanol et de tétrahydrofurane et on agite le mélange

pendant 1 heure. On obtient le (S)-4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide ( $F = 125-135^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$ ,  $c = 2\%$  dans le méthanol).

h) A une suspension de 7,9 g du produit obtenu sous g)

5 dans du dioxane et de la pyridine, on ajoute à  $10^\circ$  et en l'espace d'une heure une solution de 7,8 ml d'anhydride trifluoroacétique dans du dioxane et on agite le mélange pendant encore 1 heure. On obtient le (S)-4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile (10  $F = 123-215^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +40,0^\circ$ ,  $c = 1\%$  dans le méthanol).

L'amine utilisée comme produit de départ

peut être obtenue comme suit :

a) On refroidit à  $-70^\circ$  8,2 g de 3,3'-dithienylcarbinol dans du chlorure de méthylène et 8,45 g de triéthyl-

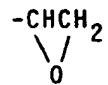
15 amine et on ajoute goutte à goutte une solution de 4,79 g de chlorure de méthanesulfonyle dans du chlorure de méthylène. Après 1 heure, on ajoute une solution de 6,62 g de N-éthoxycarbonylpipérazine dans du chlorure de méthylène, on agite le mélange pendant 20 1 heure et on laisse revenir le mélange à la température ambiante. Après chromatographie sur gel de silice, on obtient le 4-(3,3'-dithienylméthyl) — pipérazine-1-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile.

b) On chauffe pendant 2 heures 10,35 g de l'ester obtenu

25 ci-dessus sous a) dans 60 ml de méthanol, 60 ml de diméthylsulfoxyde et 120 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium. On obtient ainsi la 1-(3,3'-dithienylméthyl)pipérazine, ( $F = 102-104^\circ$ ).

30 Les composés de formule I rassemblés dans le tableau ci-après, sont obtenus de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 (sauf indication contraire dans les notes figurant après le tableau).

en faisant réagir les composés correspondants de  
formule II dans laquelle  $R_x$  signifie



5

avec les composés correspondants de formule III.

Ex. N°.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C <sup>+</sup> portant le OH dans la chaîne pro- poxyl	Configura- tion du C <sup>+</sup> portant le OH dans la chaîne pro- poxyl qu'un centre d'asymé- trie est présent	Point de fusion [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
1. Ar = un groupe indole							
1.1. B = pipérazine							
2 <sup>10</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(2-thienyl)méthyl	rac.	n. a.	b mousse dch 205-208° n. a.
3 <sup>11</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-N <sub>2</sub> -phényl) méthyl	rac.	n. a.	
4 <sup>12</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phs)(cyclohexyl)- CHCH <sub>2</sub> -	s	rac.	b mousse (C=8 dans CHCl <sub>3</sub> ) -17.3°
4 <sup>13</sup> a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phs)(cyclohexyl)- CHCH <sub>2</sub> -	s	A	b mousse -
3 <sup>14</sup> b)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phs)(cyclohexyl)- CHCH <sub>2</sub> -	s	B	b mousse -
4 <sup>15</sup> b)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phs)(cyclohexyl)- CHCH <sub>2</sub> -	s	B	b mousse -
5)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-CN-phényl)- méthyl	s	n. a.	f <sub>u</sub> 170-172° -2.8° (C=28 dans CH <sub>3</sub> OH)
6 <sup>16</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-NH <sub>2</sub> -phényl)- méthyl	s	n. a.	b mousse -
7 <sup>17</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-NaCONH-phényl)- méthyl	s	n. a.	b mousse -

Ex. N°.	Ar	B	P	R	Point de fusion		20 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub>
					Confor- mation du C° portant le G° du G° dans la chaine pro- longée qu'un centre d'asy- métrie es- t présent	S n. a. rac.	
8)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-pyridinyl)- méthyl	S	b mousse	-
7)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)phényl)- méthyl	b mousse	b mousse	-
9a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)phényl)- méthyl	S rac.	b mousse	-
9a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)phényl)- méthyl	S rac.	b mousse	-
9b)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)phényl)- méthyl	S rac.	b mousse	-
8)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(dicyclohexyl)- méthyl	S n. a.	b mousse	-
10)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(dicyclohexyl)- méthyl	S n. a.	b mousse	-
9)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-Cl-3-phényl)- méthyl	S n. a.	b mousse	-8.8° (c= 1% dans CH <sub>3</sub> OH)
14)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)pyridin- 4-yl)méthyl	S rac.	b mousse	-
11a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)pyridin- 4-yl)méthyl	S rac.	b mousse	-
12)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)pyridin- 4-yl)méthyl	S A	b mousse	+6.8° (c= 1% dans 1°éthanol)
14)	3a)				S	b mousse	+8.0° (c= 1% dans 1°éthanol)
13)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)pyridin- 4-yl)méthyl	S	b mousse	+8.0° (c= 1% dans 1°éthanol)
6)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(2-pyridinyl)- méthyl	S n. a.	b mousse	+7.3° (c= 1% dans CH <sub>3</sub> OH)
14)							

Ex. No.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C° portant le OH dans le groupe choix pro- téique qu'un contre d'oxy- gène est présent	Point de fusion	$[\alpha]^{20}_D$
14)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe) <sub>2</sub> pyridin-3-yl) <sub>2</sub> ethyl	S	rac.	b mousse -
14a							
3a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe) <sub>2</sub> pyridin-3-yl) <sub>2</sub> ethyl	S	A	b mousse +4.5° (C=18% éthanol)
15)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe) <sub>2</sub> pyridin-3-yl) <sub>2</sub> ethyl	S	B	b mousse +3.6° (C=18% éthanol)
16	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe) <sub>2</sub> pyridin-3-yl) <sub>2</sub> ethyl	S		b mousse -
15)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S	rac.	b mousse -
17	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S	A	b mousse -
3a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S		b mousse -
17a	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S	B	b mousse -
3a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S		b mousse -
17b	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(3'-thienyl) <sub>2</sub> pyridinyl) methyl	S		b mousse -

Ex. No.	Ar	B	P	R	Configuration du C° surtenant le C° du C° du CH dans la groupes		Point de fusion [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
					choix pro- bény	lors- qu'un centro d'asym- trio est présent	
18)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(cyclohexyl)- ethyl	S	n. d.	zm 159- 161° -8.5° (C=18, CH <sub>3</sub> OH)
19 <sup>b</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-thié- nyl)méthyl	S	rac.	b mousse +6.2° (C=18, CH <sub>3</sub> OH)
19a <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-thié- nyl)méthyl	S	A	b mousse -
19b <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-thié- nyl)méthyl	S	B	b mousse -
20 <sup>16</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-thié- nyl)méthyl	S	rac.	b mousse +5.5° (C=18, CH <sub>3</sub> OH)
20a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-thié- nyl)méthyl	S	A	b mousse -
20b <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-thié- nyl)méthyl	S	B	b mousse -
20c <sup>12</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	{3-pyridinyl}- ethyl	S	rac.	b mousse -
21 <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	{3-pyridinyl}- ethyl	S	A	b mousse +6.8° (C=18, CH <sub>3</sub> OH)
22 <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	{3-pyridinyl}- ethyl	S	B	b mousse +4.9° (C=18, CH <sub>3</sub> OH)

Ex. No.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C° portant le OH dans la chaine pro- thopale qu'un centre d'oxy- génie est présent	Configura- tion du C° portant le OH dans la chaine pro- thopale qu'un centre d'oxy- génie est présent		Point de fusion [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> 20
						S	n.ø.	
23 <sup>6</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(3-pyrindinyl)- éthyl	S	rac.	b mousse +6.2° (C <sup>18</sup> CH <sub>3</sub> OH)	
23a)	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phen)(1-Me-2- imidazolyl)éthyl	S	rac.	b mousse -	
24 <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phen)(1-Me-2- imidazolyl)éthyl	S	A	b mousse +7.0° (C <sup>18</sup> CH <sub>3</sub> OH)	
25 <sup>3a</sup> )	2-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phen)(1-Me-2- imidazolyl)éthyl	S	B	b mousse +5.2° (C <sup>18</sup> CH <sub>3</sub> OH)	
25a)	2-CN-1H-indol-5-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylethyl	rac.	n.a.	b mousse n.a.	
25b)	2-CN-1H-indol-6-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylethyl	rac.	n.a.	b 167-168° n.a.	

Ex. No.	Ar	B	P	R	Point de fusion	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
26	2- $\alpha$ -étyl-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
27 (18)	3-CN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
28 (19)	6-COOH-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
29 (20)	6-COOH-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
30 (22)	7-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
31 (22)	7-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OEt-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
32	2,3-dicN-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
33	2-CN-1-Me-1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
34	2-CN-1-CH <sub>2</sub> COOEt-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
35 (25)	2-CN-1-COOEt-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n. d.
					b 186-188°	n. d.
					fu 230-231°	n. d.
					b 145-148°	n. d.
					b 110-111°	n. d.
					mo 107-110°	n. d.
					hml 105-107°	n. d.
					b mousse	n. d.
					b 150-152°	n. d.
					b 142-144°	n. d.
					b 149-151°	n. d.

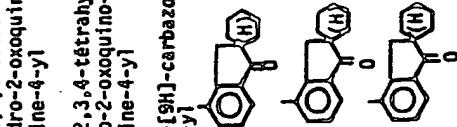
Ex. No.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C° portant le C° OH dans le groupe chiral pro- chain lors- qu'un centre d'asy- trie est présent	Point de $[\alpha]_D^{20}$ fusion
35a <sup>31)</sup>	2-CN-3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> - 1H-indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	tch 203° n.s.
35b	2-CN-3-Me-1H- indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe){pyridin- 4-yl} méthyl	rac.	b 169-170°
35c <sup>3a)</sup>	2-CN-3-Me-1H- indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe){pyridin- 4-yl} méthyl	S	A
35d <sup>3a)</sup>	2-CN-3-Me-1H- indol-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	(Phe){pyridin- 4-yl} méthyl	S	B
35e <sup>41)</sup>	7-F-1H-indol- 4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.s.

Ex. N°.	Ar	B	P	R	Confi- gura- tion du C° portant le CH dans le groupe B sans que un centre d'asymé- trie est présent		Point de fusion °	[ $\alpha$ ] <sub>20</sub> D	
					Confi- gura- tion du C° portant le CH dans le groupe B sans que un centre d'asymé- trie est présent				
<b>1.2. B = Pipéridine</b>									
36	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	S	n.a.	b mousse (c=18% CHCl <sub>3</sub> )	-19.4°	
37	2-CN-1H-indol-4-yl		0	dif(4-F-phényl)- méthyl	rac.	n.a.	b 179-181°	n.a.	
<b>1.3. B = un autre groupe</b>									
38	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b mousse	n.a.	
39 <sup>27)</sup>	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 156-159°	n.a.	
28)	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 125-128°	n.a.	
40	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	znl 192-194°	n.a.	
29)	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b mousse (c=1% CHCl <sub>3</sub> )	-33.2°	
41	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	S	n.a.	b mousse (c=18% CHCl <sub>3</sub> )	-8.5°	
42	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	S	n.a.	b mousse (c=18% CHCl <sub>3</sub> )	-8.5°	
42a	2-CN-1H-indol-4-yl		0	diphénylméthyl	S	n.a.	b mousse (c=18% CHCl <sub>3</sub> )	-8.5°	

Ex. No.	Ar	B	P	R	Point de fusion [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	
					Configura- tion du C <sup>o</sup> portant le OH dans le groupes peux qu'un contre d'oxy- trig est présent	Configura- tion du C <sup>o</sup> portant le OH dans le groupes peux qu'un contre d'oxy- trig est présent
2. Ar + un groupe oxinaole						
43 <sup>28</sup>	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
44	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
27)	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
45	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
45a	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
46	2,3-dihydro-3,3-diphénol-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	diphényl-éthyl	rac.	n.d.
14)	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	rac.	n.d.
46a	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	rac.	n.d.
3a)	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	S	A
46b	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	S	B
3a)	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	b mousse	-
46c	2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	(Phe)(pyridin-4-yl)-éthyl	b mousse	-

Ex. No.	Ar	B	P	R	Confi- gura- tion du C <sub>6</sub> portant le OH dans le groupe pro- poxyl qu'un centre d'asym- trie est présent	Confi- gura- tion du C <sub>6</sub> portant le OH dans le groupe pro- poxyl qu'un centre d'asym- trie est présent	Point de fusion	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
3. Ar = un autre groupe aryle polycyclique								
47 32)	2,1,3-benzoxa- diazol-4-yl	piperazin-1,4-diy1	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 125-126°	n.a.
48 34)	2-CF <sub>3</sub> -benzimid- azol-4-yl	piperazin-1,4-diy1	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	fu 222°	n.a.
49 34)	benzimidazol- 4-yl	piperazin-1,4-diy1	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 176-178°	n.a.
50 34)	1,2-dihydro-2-oxo- benzimidazol-4-yl	piperazin-1,4-diy1	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	ch 265-267°	n.a.

Ex. No.	Ar	B	P	R	Confi- guration du C <sup>o</sup> portant le C <sup>o</sup> du quioléate dans le groupe pro- piony A lors qu'un contrôle d'osmose est présent		Point de fusion	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
					Confi- guration du C <sup>o</sup> portant le C <sup>o</sup> du quioléate dans le groupe pro- piony A lors qu'un contrôle d'osmose est présent			
51	2(1H)-quinol-1- none-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	fu 214-217° (dec.)	n.d.
52	1,2,3,4-tétrahy- dro-2-oxoquinino- 16(1H)-one-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	fu 218-219°	n.d.
53	1,2,3,4-tétrahy- dro-2-oxoquinino- 16(1H)-one-4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	di(4-F-phenyl)- carbonyl	rac.	n.d.	-	n.d.
54	1-[9H]-carbazol- 4-yl	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	b 209-202°	n.d.
55		pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	hsu 169-170°	n.d.
56			0	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	21 165-168°	n.d.
57			1	diphénylcarbonyl	rac.	n.d.	b 201-202°	n.d.



Ex. No.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> portant le groupe éthoxy pro- pre au contra- côté de l'asymé- trie et présen- t	Configura- tion du C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> dans la chaine pro- pre au contra- côté de l'asymé- trie et présen- t	Point de fusion	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	
					rac.	rac.	rac.	rac.	
4. Ar = un groupe phényle									
57a	4-OBz-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b 106-108 n.a.
58 36)	4-OH-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	fu 155-159° n.a.
58a	3-OBz-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b huile n.a.
59 36)	3-OH-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b 183-185° n.a.
59a	3-COOH-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b huile n.a.
60 35)	3-COOH-phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b 190-191° n.a.
61	3-CF <sub>3</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	fu 180-182° n.a.
62 37)	4-HaCOCH <sub>2</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b 108-110° n.a.
62a	3-NH <sub>2</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b huile n.a.
63 39)	3-NSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	b mousse n.a.
64 40)	3-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	bfu 131-133° n.a.
65	3-NIC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	fu 117-119° n.a.
66 61)	2-(1-hydroxy- phylcyclohexyl)- phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	fu 154-156° n.a.
67	2-(1-acétoxy- phylcyclohexyl)- phényle	pipérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	rac.	rac.	rac.	fu 162-164° n.a.

Ex. N°.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C° portant la OH dans la choies pro- oxy qu'un centre d'asymé- trie est présent	Point de fusion $[\alpha]_D^{20}$
67a 17)		pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.	b mousse n.d.
68 21)		pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.	b 177-189° n.d.
68a 26)		3,5-di-OBz-phenyl	pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.
69 27)		3,5-di-CH3-phenyl	pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.
69a 28)		2-CN-4-OBz-phenyl	pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.
70 29)		2-CN-4-CH3-phenyl	pipérazin-1,4-diyl	O	diphénylésophyl	rac.

Ex. No.	Ar	B	P	R	Configura- tion du C° portant le OH dans la chaîne pro- pox	Configura- tion du C° du C° Cù à lors- qu'un centre d'asym- étrie es présent	Point de fusion	$[\alpha]_D^{20}$
71	2-acétyl-4- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe-phenyl	piplérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	fu 161-163°	n.a.
72	2-CN-4-0CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe- phenyl	piplérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 107-109°	n.a.
73	2-Me-3-NO <sub>2</sub> -phenyl	piplérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b 149-150°	n.a.
74	2,3-di-NO <sub>2</sub> -phenyl	piplérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	b mousse	n.a.
75 (33)	2,3-di-NH <sub>2</sub> -phenyl	piplérazin-1,4-diyl	0	diphénylméthyl	rac.	n.a.	dch 133- 135°	n.a.

Abbréviations :

C*	= atome de carbone asymétrique
rac.	= racémique
n.a.	= n'entre pas en ligne de compte
Bz	= benzyle
Me	= méthyle
Phe	= phényle
Et	= éthyle
bml	= bis[maléate]
dch	= dichlorhydrate
b	= base libre
fu	= fumarate
mo	= malonate
zml	= bis[hydrogénomaléate]
hml	= hydrogénomaléate
ch	= chlorhydrate
hfu	= hydrogénofumarate
bfu	= bisfumarate
tch	= trichlorhydrate
A	= sous l'une des deux formes stéréoisomères possibles
B	= sous l'une des deux formes stéréoisomères possibles
dec.	= décomposition

Conditions de réaction et préparation des produits intermédiaires

1)

La 1-[bis(4-nitrophényl)méthyl]pipérazine est obtenue par acétylation de la 1-diphénylméthylpipérazine,

5 nitration de l'acétylpipérazine résultante et élimination du groupe acétyle à partir du dérivé dinitro résultant.

2)

La 1-[bis(4-cyanophényl)méthyl]pipérazine est obtenue par réduction de la di-(p-cyanophényl)cétone avec  $\text{NaBH}_4$ , mésylation de l'alcool résultant, réaction du mésylate résultant avec la N-formylpipérazine et hydrolyse du dérivé de la N-formylpipérazine résultant.

15

3) La 1-[(2-cyclohexyl-2-phényl)éthyl]pipérazine est obtenue par acylation de la 1-benzylpipérazine avec le chlorure de 2-phényl-2-cyclohexylacétyle, réduction du dérivé résultant avec  $\text{LiAlH}_4$  et N-débenzylation du dérivé résultant par hydrogénéation avec du palladium sur charbon.

3a)

Le mélange correspondant de diastéréoisomères de formule I est séparé en ses deux composants optiquement purs par chromatographie sur gel de silice.

25

4) La 1-[bis(4-aminophényl)méthyl]pipérazine est obtenue par réduction du dérivé nitro décrit sous 1).

5)

La 1-[bis(4-aminophényl)méthyl]pipérazine est obtenue par acylation du dérivé amino décrit sous 4).

30

6) La 1-[bis(pyridinyl)méthyl]pipérazine correspondante est obtenue par réduction de la dipyridinylcétone correspondante avec  $\text{NaBH}_4$ , mésylation de l'alcool

résultant, réaction du mésylate résultant avec la N-formylpipérazine et élimination du groupe formyle à partir du dérivé de la N-formylpipérazine résultant.

7) La 1-[(4-hydroxyphényl)-phénylméthyl]pipérazine est obtenue par réduction de la phényl-(p-benzyloxyphényl) cétone avec  $\text{NaBH}_4$ , bromosubstitution par  $\text{PBr}_3$  du groupe hydroxy libre dans l'alcool résultant, réaction du dérivé bromo résultant avec la benzyl-pipérazine et élimination des groupes benzyle et benzyloxy à partir du dérivé de la N-benzylpipérazine résultant par hydrogénéation avec le palladium sur charbon.

15 8) La 1-[bis-(cyclohexyl)méthyl]pipérazine est obtenue par mésylation du dicyclohexylcarbinol, réaction du mésylate résultant avec la formylpipérazine et élimination du groupe formyle à partir du dérivé de la N-formylpipérazine résultant.

20 9) La 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]pipérazine est obtenue par bromosubstitution avec  $\text{PBr}_3$  du groupe hydroxy libre dans le di-(p-trifluorométhylphényl)carbinol, réaction du dérivé bromo résultant avec la formylpipérazine et élimination du groupe formyle à partir du dérivé de la N-formylpipérazine résultant.

25 10) La 1-[bis(thiényl)méthyl]pipérazine correspondante est obtenue comme décrit à l'exemple 1, en partant de la di-(thiényl)cétone correspondante.

30 11) Le composé du titre est obtenu par hydrolyse alcaline du composé de l'exemple 67.

12) La 1-[(3-pyridinyl)-(3'-thienyl)méthyl]pipérazine est obtenue de manière analogue à celle décrite dans la note 15).

5 13) La 1-[(1-méthyl-2-imidazolyl)(phényl)méthyl]pipérazine est obtenue de manière analogue à celle décrite dans la note 16). Le carbinol est préparé par réaction du 2-lithio-1-méthylimidazole avec le benzaldéhyde.

10 14) La 1-[(pyridinyl)(phényl)méthyl]pipérazine correspondante est obtenue par réaction du carbinol correspondant avec l'éthoxycarbonylpipérazine à température élevée et hydrolyse du composé éthoxycarbonylé résultant.

15 15) La 1-[(4-pyridinyl)(3'-thienyl)méthyl]pipérazine est obtenue en deux étapes à partir du carbinol correspondant comme décrit dans la note 8). Le carbinol est préparé par réaction du 3-thienyl-lithium avec le pyridine-4-carboxaldéhyde.

20 16) La 1-[(phényl)(thienyl)méthyl]pipérazine correspondante est obtenue par réaction du carbinol correspondant avec le chlorure de thionyle, condensation du chlorure résultant avec la N-éthoxycarbonylpipérazine et hydrolyse du composé éthoxycarbonylé résultant.

25 17) Le composé du titre est obtenu par réaction du composé de l'exemple 62 avec l'acétal diméthylique du N,N-diméthylformamide.

30 18) Le 4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-3-carbonitrile ( $F = 125-125^\circ$ ) est obtenu par réaction du 4-(2,3-

époxypropoxy)-1H-indole avec l'isocyanate de chlorosulfonyle et réaction du composé 3-cyano résultant avec la benzhydrylpipérazine.

19) Par hydrolyse du composé de l'exemple 29 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

20) Le 4-hydroxy-6-méthoxycarbonyl-1H-indole ( $F = 80-81^\circ$ ) est obtenu selon la séquence réactionnelle suivante: Condensation de Stobbe du pyrrol-2-carbaldéhyde avec le succinate de diméthyle, cyclisation du composé résultant avec de l'anhydride acétique et de l'acéate de sodium en 4-acétoxy-6-méthoxycarbonyl-indole et traitement par du méthylate de sodium dans du méthanol.

15 21) Le composé du titre est obtenu par réaction du composé de l'exemple 67a avec le cyanoacétamide dans de l'éthylate de sodium.

22) Le 4-hydroxy-7-(2-méthoxyéthyl)-1H-indole (huile) et le 4-hydroxy-7-(2-éthoxyéthyl)-1H-indole (huile) sont obtenus par formylation du 4-benzyloxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, hydrolyse du 4-benzyloxy-7-formyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle résultant ( $F = 113-114^\circ$ ), décarboxylation de l'acide 4-benzyloxy-7-formyl-1H-indole-2-carboxylique résultant ( $F = 203-206^\circ$ ), réduction par  $\text{NaBH}_4$  du 4-benzyloxy-7-formyl-1H-indole ( $F = 129-131^\circ$ ), acétylation du 4-benzyloxy-7-hydroxyméthyl-1H-indole résultant ( $F = 82-84^\circ$ ), réaction du 4-benzyloxy-7-acétyloxyméthyl-1H-indole résultant ( $F = 70-71^\circ$ ) avec  $\text{NaCN}$ , hydrolyse du 4-benzyloxy-1H-indole-7-acetonitrile résultant ( $F = 152-154^\circ$ ), réduction de l'acide 4-benzyloxy-1H-indole-7-acétique résultant ( $F = 133-$

136°), éthérification correspondante du 4-benzyloxy-7-(2-hydroxyéthyl)-1H-indole résultant ( $F = 62-64°$ ) avec le diazométhane ou avec le diazoéthane, et débenzylation de l'éther résultant.

5 23) Le 4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-2,3-dicarbonitrile ( $F = 172-174°$ ) est préparé par réaction du 4-(2,3-époxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile avec l'isocyanate de chlorosulfonyméthyle dans le diméthylformamide.

10 24) Le composé du titre est obtenu par méthylation avec le sulfate de diméthyle du 4-[3-(4-diphénylméthylpipérazine-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indole-2-carbonitrile avec l'iodure de tétrabutylammonium dans une solution de chlorure de méthylène et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium pendant 30 minutes et chromatographie du composé résultant sur gel de silice en utilisant du chlorure de méthylène à 5% de méthanol comme éluant.

15 25) Le composé du titre est obtenu par réaction du 4-[3-(4-diphénylméthylpipérazine-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indole-2-carbonitrile avec le chloroacétate d'éthyle (exemple 34) ou avec le chloroformiate d'éthyle (exemple 35).

20 26) Le composé du titre est obtenu par débenzylation du composé de l'exemple 68a.

25 27) La N-(diphénylméthyl)-N,N'-diméthyléthylénediamine (huile) est obtenue par réaction de  $\text{MeCON(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  avec la N-diphénylméthyl-N-méthylamine dans le dioxane et hydrolyse de l'acétamide résultant avec de l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol.

30 28) La 4-(N-diphénylméthyl-N-méthylamino)-pipéridine

(F = 116-120°) est obtenue par hydrogénéation de la 1-éthoxycarbonyl-4-pipéridone sur oxyde de platine, N-méthylation de l'amine résultante (F = 78-80°) avec le formaldéhyde dans l'acide formique et hydrolyse du composé résultant (F = 146-148°) avec l'hydroxyde de potassium dans l'éthanol.

5 29) La 4-(diphénylméthylamino)pipéridine (F = 67-69°) est obtenue par hydrolyse de l'amine intermédiaire fondant à 78-80° décrite dans la note 28), avec de l'hydroxyde de potassium dans l'éthanol.

10 30) Le composé du titre est obtenu par débenzylation du composé de l'exemple 69a.

15 31) Le composé du titre est obtenu par réaction du 4-[3-(4-diphénylméthylpipérazine-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indole-2-carbonitrile avec le formaldéhyde et la diméthylamine.

20 32) Le 4-hydroxy-2,1,3-benzoxadiazole est obtenu par réaction de la 2,6-dichloraniline avec l'eau oxygénée, réaction du 2,6-dichloronitrosobenzène résultant (F=162-163°) avec l'azidure de sodium, réaction du 4-chloro-2,1,3-benzoxadiazole résultant (F = 75-79°) avec le méthylate de sodium et hydrolyse acide du 4-méthoxy-2,1,3-benzoxadiazole résultant (F = 76-78°).

25 33) Le composé du titre est obtenu par hydrogénéation du composé de l'exemple 74 avec le palladium sur charbon.

30 34) Le composé du titre est obtenu par cyclisation du composé de l'exemple 75 avec, respectivement, l'anhydride trifluoroacétique (exemple 48),

$\text{HC(OEt)}_3$  (exemple 49) ou  $\text{COCl}_2$  (exemple 50).

35) Le composé du titre est obtenu par hydrolyse alcaline du composé de l'exemple 59a.

5 36) Le composé du titre est obtenu par débenzylation du composé correspondant ayant un groupe benzyle à la place du groupe hydroxy (composés des exemples 57a et 58a).

10 37) La (4-hydroxybenzyl)méthylcétone est obtenue par déméthylation de la (4-méthoxybenzyl)-méthylcétone avec l'acide bromhydrique.

15 38) Le composé du titre est obtenu par hydrolyse alcaline du composé de l'exemple 65.

39) Le composé du titre est obtenu par réaction du composé de l'exemple 62a avec  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ .

20 40) Le 3-cyanométhylaminophénol (huile) est obtenu par réaction du 3-aminophénol avec le chloroacetonitrile.

41) Le produit de départ est obtenu selon la séquence réactionnelle suivante :

25 4-fluorophénol  $\xrightarrow{\text{Br}_2}$  dérivé 2-bromo  $\xrightarrow{\text{CuCN}}$  dérivé benzyloxy, 2-bromo  $\xrightarrow{\text{2-cyano}}$  dérivé benzyloxy 2-formyle  $\xrightarrow{\text{azidure}}$  dérivé benzyloxy, 2-( $\text{CH}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ )  $\xrightarrow{\text{cyclisation}}$   $\text{N}_3$

30 30 4-benzyloxy-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle  $\xrightarrow{\text{KOH}}$  acide correspondant  $\xrightarrow{\text{décarboxylation}}$  7-fluoro-4-benzyloxy-1H-indole  $\xrightarrow{\text{débenzylation}}$  7-fluoro-4-hydroxy-1H-indole  $\xrightarrow{\text{époxyde correspondant}}$

Les composés de l'invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme médicaments.

En particulier, les composés de l'invention 5 exercent une activité cardiotonique, comme il ressort des essais classiques. C'est ainsi par exemple que chez le chien normotendu anesthésié ou Numal [R.Salzmann et coll., J. Cardiovasc. Pharm. 7 (1985)], on observe une augmentation de la force contractile du ventricule gauche après administration des 10 composés de l'invention par voie intraveineuse à des doses comprises entre environ 0,01 mg/kg et environ 2 mg/kg, et après administration intraduodénale à des doses comprises entre environ 0,02 mg/kg et environ 2 mg/kg.

La méthode est effectuée comme suit :

15 On utilise des chiens des deux sexes pesant entre 10 et 15 kg et on les anesthésie au Numal à une dose de 65 mg/kg par voie intraveineuse. L'animal est attaché couché sur le dos sur la table d'opération. Après avoir effectué les préparations habituelles, 20 on fait passer, sous contrôle radiologique, un cathéter héparinisé dans l'artère carotide droite jusqu'au ventricule gauche et on enregistre la transmission de la pression avec un appareil Gould Statham P 23 Gb. L'augmentation de la pression en fonction du temps est 25 calculée et enregistrée à l'aide d'un physiodifférentiateur HSE. L'augmentation de la pression dans le ventricule gauche est une mesure de la force contractile du cœur. L'amplitude de la pression différentielle est indiquée en mm Hg/sec. Les animaux sont maintenus à température constante, une température corporelle appropriée étant d'environ 36 à 37°. Après une période de contrôle d'environ 40 minutes, on injecte la substance à essayer dans la veine fémorale et on observe les 30 effets produits sur les paramètres enregistrés ou calculés.

Cet effet peut être confirmé en utilisant des doses identiques chez le rat anesthésié à l'Inactin (la méthode est celle décrite ci-dessus mais on utilise des rats anesthésiés à l'Inactin à la place de chiens anesthésiés au Numal), chez le chat décérébré à thorax ouvert selon la méthode décrite par R. Salzmann et coll., dans J. Cardiovasc. Pharm. 7 (1985) avec mesure directe de la force contractile, et sur le cœur du lapin battant spontanément présentant une insuffisance aiguë, selon la méthode décrite par G. Scholtysik et coll., dans Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985).

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme agents cardiotoniques, par exemple pour le traitement des insuffisances cardiaques. Dans cette indication, les composés de l'invention possèdent un profil d'activité plus équilibré que les composés cardiotoniques connus de structure analogue.

Les composés préférés pour cette indication sont ceux des exemples 1, 3, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 36, 38, 43 et 59, spécialement ceux des exemples 12 et 21.

Une dose quotidienne appropriée est d'environ 1 mg à environ 500 mg, administrée avantageusement, par exemple par voie orale, en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune d'environ 0,25 à environ 250 mg de substance active, ou sous une forme à libération prolongée.

Les composés de l'invention exercent également une activité anti-arythmique, comme il ressort des essais classiques. Par exemple, sur l'oreillette gauche du cobaye ils prolongent la période réfractaire fonctionnelle à une concentration d'environ  $10^{-7}$  M à  $10^{-4}$  M [R. Hof et G. Scholtysik, J. Cardiovasc. Pharm. 5 (1983) 176-183].

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme agents antiarythmiques, par exemple pour le traitement des troubles du rythme cardiaque tels que la tachycardie supraventriculaire 5 ou la fibrillation.

Les composés de l'invention exercent également une activité de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, comme il ressort des essais classiques. Par exemple, l'inhibition des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques peut être 10 observée sur des segments en spirale isolés de veine fémorale de chiens (E. Müller-Schweinitzer et E. Stürmer, Br.J.Pharmacol. 51, (1974) 441- 446) à une concentration du bain d'environ  $10^{-7}$  M à environ  $10^{-5}$  M.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme agents de blocage 15 des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, par exemple pour la prophylaxie et le traitement des troubles liés à une paralysie de la motilité intestinale, telle que l'iléus paralytique.

Les composés de l'invention possèdent également 20 une activité de blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, comme il ressort des essais classiques. Par exemple, sur l'oreille isolée du cobaye, battant spontanément, [A. Bertholet et coll., Postgrad-Med.J.57, Suppl.

25 (1981) 9-17] on observe une inhibition de l'effet inotrope positif de l'adrénaline à une concentration du bain d'environ  $10^{-9}$  M à environ  $10^{-6}$  M.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme agents de blocage 30 des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, par exemple pour la prophylaxie et le traitement des maladies coronariennes telles que l'angine de poitrine, des conditions résultant d'une surstimulation sympathique, telles que les troubles cardiaques nerveux, de l'hypertension,

de l'infarctus du myocarde, pour le traitement d'intervalle de la migraine, et pour le traitement du glaucome et de la thyréotoxicose.

Pour l'utilisation comme agents antiarythmiques

5 et agents de blocage des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques, on administrera les composés de l'invention à une dose quotidienne comprise entre environ 0,1 mg et environ 500 mg, administrée avantageusement, par exemple par voie orale, en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour

10 sous forme de doses unitaires contenant chacune entre environ 0,025 mg et environ 250 mg de substance active, ou sous une forme à libération prolongée.

De plus, les composés de l'invention exercent des effets caractéristiques des antagonistes calciques.

15 Ils exercent en effet myorelaxant prononcé, en particulier sur les muscles lisses, comme il ressort de la vasodilatation et de la baisse de la pression sanguine dans les essais classiques. C'est ainsi par exemple que dans l'essai aux microsphères effectué chez le

20 chat anesthésié selon la méthode décrite par R. Hof et coll., dans Basic Res. Cardiol. 75, (1980) 747-756 et 76 (1981) 630-638, et par R. Hof et coll., dans J. Cardiovasc. Pharmacol. 4 (1982) 352-362, on observe une dilatation des vaisseaux coronaires, une augmentation du flux sanguin dans les

25 muscles squelettiques et une baisse de la pression sanguine, après administration des composés de l'invention par voie intraveineuse à des doses comprises entre environ 3  $\mu$ g/kg et environ 300  $\mu$ g/kg.

On observe également une baisse de la pression

30 sanguine chez le rat éveillé spontanément hypertendu selon la méthode décrite par M. Gerold et coll., dans Arzneimittelforsch. 18 (1968) 1285, après administration des composés de l'invention par voie sous-cutanée à des doses comprises entre environ 1  $\mu$ g/kg et environ

100 µg/kg.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique comme antagonistes calciques pour la prévention et le traitement.

- 5 - des insuffisances coronaires, par exemple l'angine de poitrine,
- des troubles de la circulation cérébrale tels que les insuffisances cérébrovasculaires, les accidents cérébrovasculaires comme les attaques cérébro-vasculaires, et les spasmes cérébrovasculaires,
- 10 - d'autres troubles de la circulation périphérique, par exemple dans les membres tels que la claudication intermittente, et les spasmes des muscles lisses, par exemple des muscles du colon, et
- 15 - de l'asthme, par exemple de l'asthme induit par l'exercice.

Pour leur utilisation comme antagonistes calciques, les composés de l'invention seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 5 mg et environ 500 mg, administrée avantageusement, par exemple par voie orale, en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune entre environ 1,25 mg et environ 250 mg de substance active, ou sous une forme à libération prolongée.

25 En général, les isomères optiques ayant la configuration S en position 2 de la chaîne latérale propoxy, sont plus actifs que les isomères optiques ayant la configuration R, en tant qu'agents cardiotoniques, antiarythmiques et de blocage des récepteurs 30 β-adrénergiques.

Les composés préférés en tant qu'agents de blocage des récepteurs β-adrénergiques, sont ceux dans lesquels le substituant B est un reste dans lequel

l'atome d'azote fixé à la chaîne latérale propoxy fait partie d'un groupe amino secondaire.

On notera qu'il peut être nécessaire de trans-former un composé ayant le groupe hydroxy situé en

5 position 2 de la chaîne latérale 3-aminopropoxy sous forme estérifiée, en composé correspondant non estérifié avant d'effectuer les essais *in vitro* indiqués ci-dessus servant à déterminer l'activité des composés de l'invention.

10 Parmi les applications thérapeutiques indiquées ci-dessus pour les composés de l'invention, l'application préférée est l'utilisation des composés de l'invention comme agents cardiotoniques.

Les composés de l'invention peuvent être 15 administrés sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables. De tels sels possèdent le même ordre d'activité que les formes libres et peuvent être préparés selon les méthodes connues.

20 L'invention concerne donc les composés de l'invention, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicaments, notamment comme agents cardiotoniques, comme agents antiarythmiques, comme agents de blocage des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, comme agents de blocage 25 des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, et comme antagonistes calciques.

30 L'invention concerne également un médicament comprenant, comme substance active, un composé de l'invention sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

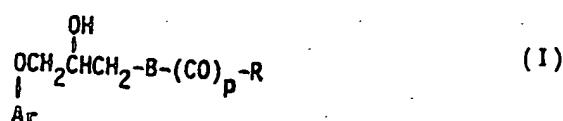
En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant la substance active,

sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent se 5 présenter par exemple sous forme de solutions ou de comprimés.

REVENDICATIONS

## 1.- Les composés de formule I

5

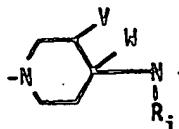


dans laquelle

10 Ar représente un reste aromatique ou hétéroaromatique,  
 B représente un groupe répondant à l'une des formules  
 i), ii), iii) ou iv) suivantes :

15

i)



dans laquelle

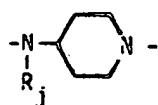
Y et W signifient l'hydrogène ou forment ensemble  
 une liaison supplémentaire, et

20

Rj signifie l'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 ou un groupe phényle portant éventuellement  
 un ou deux substituants identiques ou différents  
 choisis parmi les halogènes ayant un  
 nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle  
 en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

25

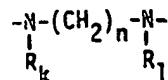
ii)



dans laquelle Rj signifie  
 l'hydrogène ou un groupe  
 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30

iii)



dans laquelle

n signifie 2, 3 ou 4,

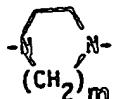
R<sub>k</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle

en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et

R<sub>1</sub> a la signification donnée ci-dessus pour

5 R<sub>i</sub>, et

iv) dans laquelle



m signifie 2 ou 3,

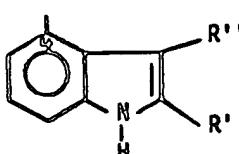
10 p signifie 0 ou 1, et

R représente un groupe alkyle comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les restes aromatiques, hétéroaromatiques et cycloaliphatiques,

avec la condition que

15 lorsque

a) Ar signifie un groupe de formule A



(A)

20

dans laquelle

R' signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle,

hydroxyméthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>,

25 carbamoyle ou cyano et

R'' signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle ,

ou bien

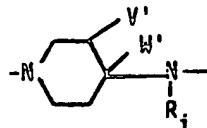
R' signifie un groupe hydroxy et

R'' signifie l'hydrogène ,

30 et que

b) p signifie 1 et  
 B signifie  
 - un groupe i') de formule

5



dans laquelle

R<sub>i</sub> a la signification donnée précédemment et V' et W'  
 signifient l'hydrogène ou, lorsque R' signifie un  
 10 groupe hydroxy et R" un atome d'hydrogène, V'  
 et W' signifient l'hydrogène ou forment ensemble  
 une liaison supplémentaire, ou bien  
 - un groupe ii) ou iii) tels que définis précédemment,  
 ou bien

15

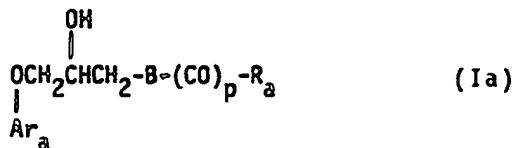
p signifie 0 ou 1 et  
 B signifie un groupe iv') de formule



20 R soit alors autre qu'un groupe diphenylalkyle en C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>  
 dans lequel chaque cycle phényle peut porter  
 éventuellement un ou deux substituants identiques  
 ou différents choisis parmi les halogènes  
 ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes

25 alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 et les dérivés physiologiquement hydrolysables de ces  
 composés ayant le groupe hydroxy en position 2 de la  
 chaîne latérale propoxy sous forme estérifiée,  
 et les sels de ces composés.

30 2.- Un composé selon la revendication 1,  
 caractérisé en ce qu'il répond à la formule Ia



5 dans laquelle

$\text{Ar}_a$  signifie

- un groupe phényle, un groupe phényle monosubstitué par un groupe hydroxy, benzyloxy, carboxy, alcoxy-carbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , trifluorométhyle, acétylméthyle, méthylsulfonylamino, cyanométhylamino, amino, acétamido, (1-hydroxyméthylcyclohexyl)méthyle, (1-acétoxyméthylcyclohexyl)méthyle, 1-diméthylamino-3-oxo-1-butène-2-yle ou 3-cyano-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxopyridine-5-yle, ou un groupe phényle disubstitué par des groupes nitro, amino, hydroxy ou benzyloxy, ou par un groupe hydroxy et un groupe cyano, ou par un groupe benzyloxy et un groupe cyano, ou par un groupe acétyle et un groupe 2-méthoxy-éthoxy, ou par un groupe cyano et un groupe 2-méthoxy-éthoxy, ou par un groupe nitro et un groupe méthyle,
- un groupe indolyle, un groupe indolyle monosubstitué en position 2 par un groupe méthyle, hydroxyméthyle, carboxy, alcooxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , carbamoyle, cyano ou acétyle, un groupe indolyle monosubstitué en position 3 par un groupe méthyle ou cyano, un groupe indolyle monosubstitué en position 6 par un groupe carboxy ou alcooxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$ , un groupe indolyle monosubstitué en position 7 par le fluor ou par un groupe (alcooxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe indolyle disubstitué en position 1 par un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcooxycarbonyle en  $\text{C}_2\text{-C}_5$  ou alcooxycar-

bonylalkyle en  $C_3$ - $C_9$  et en position 2 par un groupe cyano, ou disubstitué en position 2 et 3 par des groupes cyano, ou disubstitué en position 2 par un groupe méthyle, hydroxyméthyle, carboxy, alcoxy-carbonyle en  $C_2$ - $C_5$ , carbamoyle ou cyano et en position 3 par un groupe méthyle, ou disubstitué en position 2 par un groupe cyano et en position 3 par un groupe diméthylaminométhyle,  
 5 - un groupe oxindolyle éventuellement substitué en position 3 par deux groupes méthyle,  
 10 - un groupe 2,1,3-benzoxadiazole-4-yle,  
 - un groupe benzimidazole-4-yle ou 2-trifluorométhyl-benzimidazole-4-yle,  
 - un groupe 1,2-dihydro-2-oxobenzimidazole-4-yle,  
 15 - un groupe 2(1H)-quinolinone-4-yle ou 1,2,3,4-tétrahydro-2-oxo-quinoléine-4-yle,  
 - un groupe 1-[9H]-carbazole-4-yle ou  
 - un groupe spiro[cyclohexane-1:2'-indane]-1-one-4-yle,  
 B et portent les significations données à la revendication 1;  
 20  $R_a$  représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_5$  comportant deux substituants identiques ou différents choisis parmi les groupes phényle, pyridinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, imidazolyle monosubstitué en position 1 par un groupe méthyle, cycloalkyle en  $C_3$ - $C_7$  et phényle comportant un substituant ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35  
 25 et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , hydroxy, cyano, nitro, amino, alcanoylamino en  $C_2$ - $C_5$  et trifluorométhyle,  
 30 avec la condition que  
 lorsque  
 a)  $Ar_a$  signifie un groupe de formule A tel que défini

sous a) de la condition formulée à la revendication 1 pour les composés de formule I et que

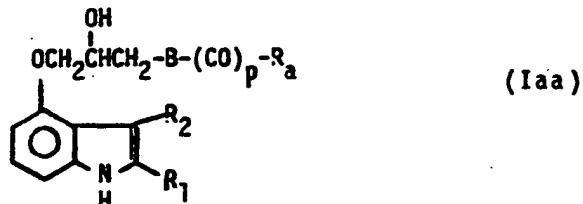
b) p et B sont tels que définis sous b) de la condition formulée à la revendication 1 pour les composés de formule I,

5  $R_a$  soit alors autre qu'un groupe diphenylalkyle en  $C_{13}-C_{17}$  dans lequel chaque cycle phényle peut porter éventuellement un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les 10 groupes alkyle en  $C_1-C_4$  et alcoxy en  $C_1-C_4$ , et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

3.- Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule Iaa

15

20



dans laquelle

$R_1$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle, hydroxy-méthyle, carboxy, alcoxycarbonyle en  $C_2-C_5$ , carbamoyle

25 ou cyano, et

$R_2$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien

$R_1$  signifie un groupe hydroxy et

$R_2$  signifie l'hydrogène, et

30 B, p et  $R_a$  ont les significations données aux revendications 1 et 2, avec la condition que

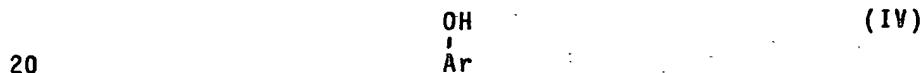
lorsque B et p sont tels que définis sous b) de la condition formulée à la revendication 1 pour les composés de formule I,

$R_a$  soit alors autre qu'un groupe diphenylalkyle en  $C_{13}$ - $C_{17}$  dans lequel chaque cycle phényle peut porter éventuellement un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1$ - $C_4$  et alcoxy en  $C_1$ - $C_4$ , et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables correspondants.

4.- Un composé selon l'une quelconque des 10 revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Ar signifie un groupe 2-cyano-1H-indole-4-yle.

5.- Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de racémique ou sous forme d'énantiomères.

15 6.- Procédé de préparation des composés spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la 3-amino-2-oxypropylation d'un composé correspondant de formule IV



20 dans laquelle Ar est tel que défini à la revendication 1, ou un précurseur de ce composé.

7.- Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on 25 fait réagir un composé correspondant de formule II



30 dans laquelle Ar a la signification donnée à la revendication 1 et  $\text{R}_x$  représente un groupe capable de réagir avec une amine primaire ou secondaire pour donner un groupe 2-amino-1-hydroxyéthyle, avec un composé correspondant de formule III

térisée en ce que la surface d'appui (21) est fixée de manière réglable sur l'une des extrémités des deux pattes (18).

dans laquelle pince conforme à la revendication 4 dans laquelle pince sont tels que définis à la revendication 4.

5 moyen de réglage à vis (24) coopérant avec l'axe coulissant et, si nécessaire, on estérifie de façon appropriée 5 pour limiter de manière réglable l'amplitude de son 15 mouvement.

3-aminopropoxy dans le composé résultant de formule I.

10 10) Pince conforme à l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les mors revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme (12, 13) présentent chacun une rainure (26) parallèle à l'axe d'un sel pharmaceutiquement acceptable pour l'utilisation 10 comme médicament, chaque rainure étant délimitée par deux surfaces d'appui (26<sub>1</sub>; 26<sub>2</sub>) se faisant face.

9.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il comprend, comme substance active, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

15 10.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend comme substance active un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un véhicule 20 ou diluant pharmaceutiquement acceptable.